



Çocukluk Çağında Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Mehtap Akbalık Kara¹, Beltinge Demircioğlu Kılıç²

*1 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji kliniği, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0003-0790-323X
2 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye ORCID: 0000-0001-9408-2139*

Geliş: 02.07.2018; Revizyon: 03.09.2018; Kabul Tarihi: 08.10.2018

Öz

Atipik hemolitik üremik sendrom, alternatif komplemanın yolunun kronik kontrolsüz aktivasyonundan ortaya çıkan trombotik mikroanjyopatinin nadir bir şeklidir. Atipik hemolitik üremik sendrom, immün olmayan hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek tutulumu ile ilişkilidir. Hastalık akut dönemde mortalite ve morbiditeye ve uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hastalıkta her ne kadar böbrek tutulumu görülse de, vakaların % 20'sinde ekstra-renal tutulum görülebilir. Tanı konan hastalarda genetik çalışma yapılmalı böbrek fonksiyonlarının korunması ve hematolojik remisyon sağlanması için hızla tedavi başlanmalıdır. Tanıdan sonraki ilk 24 saatte birinci basamak tedavi olarak taze donmuş plazma ile plazmaferez tedavisi başlanmalıdır, gereklilik durumunda ekuluzimab tedavisine geçilmelidir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olgularda karaciğer veya karaciğer- böbrek nakli ekuluzimab tedavisi ile birlikte planlanabilir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, atipik hemolitik üremik sendrom, ekuluzimab.

Doi: 10.5798/dicletip.497936

Yazışma Adresi / Correspondence: Mehtap Akbalık Kara, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği Diyarbakır, Türkiye e-mail: mehtapakbalik@hotmail.com

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome In Childhood

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome is a rare form of thrombotic microangiopathy resulting from chronic uncontrolled activation of the alternative pathway of complement. Atypical hemolytic uremic syndrome is associated with non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal involvement.

The disease causes mortality and morbidity in the acute phase and it may lead to end-stage renal failure in the long term. Although mainly kidney involvement seen in disease, extra-renal involvement can occur in 20% of cases. In diagnosed patients, genetic studies should be performed and treatment options should be performed promptly to maintain renal function and hematologic remission. Plasmapheresis treatment with fresh frozen plasma should be started as first-line therapy in the first 24 hours after diagnosis, and if necessary, treatment with eculizumab should be started. Liver or liver-kidney transplantation with eculizumab therapy could be planned in patients with end stage renal failure.

Keywords: Childhood, atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab.

GİRİŞ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ilk kez Gasser ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile ortaya çıkan klinik bir tablodur^{1,2}. Hemolitik üremik sendromda klinik bulgular trombotik mikroanjiyopati (TMA) ile ilişkilidir³. Trombotik mikroanjiyopatiler benzer patoloji ile ortaya çıkan nadir multisistem hastalıklardır. Trombositten zengin, fibrin içeren trombüslerin küçük damarları tıkanması (arteriyol ve kapiller damarlar) esas patolojiyi oluşturur^{4,5}.

Trombotik mikroanjiyopatiler ik temel grup hastalığı içermektedir; HÜS ve trombotik trombositopenik purpura (TTP). TTP, von Willebrand faktörü yıkan metalloproteinaz enzim olan ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) eksikliği veya bu enzime karşı oluşan antikora bağlı ortaya çıkan bir durumdur ve santral sinir sistem tutulumu vardır⁶. Plazma exchange TTP tedavisinde halen ilk seçenek olmakla birlikte, yeni tedavi seçenekleri monoklonal antikor veya aptamerleri son yıllarda kullanılmaktadır⁷.

TANIM VE SINIFLAMA

Klasik olarak HÜS, birçok hastalık grubunu içermesine rağmen, çocukluk yaş grubunda en çok ishal sonrası görülen Shiga-toksin üreten E.coli (STEC) ye bağlı ortaya çıkmaktadır Buna karşın atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) nadir bir hastalıktır ve tüm çocukluk çağı olgularının %5-10'unu oluşturmaktadır. Alternatif kompleman yolağındaki genetik veya kazanılmış disregülasyona bağlı ortaya çıkan (aHÜS) olguların %40-60 ını oluşturmaktadır⁸. Yaklaşık %30 olguda bilinmeyen mekanizmalarla aHÜS gelişmektedir. 2015 yılında atipik HÜS ile ilgili konsensus raporunda malign hastalıklar, organ doku nakilleri, HIV enfeksiyonu gibi ikincil nedenlerle ortaya çıkan nedenler dışında HÜS olgularının atipik HÜS olarak tanımlanması gerektiği vurgulanmıştı⁹. Fakat 2016 Uluslararası Hemolitik Üremik sendrom grubu tarafından oluşturulan yeni bir sınıflandırma yapılmış olup, bu sınıflandırmada atipik hemolitik üremik sendrom ayrı bir başlık altında toplanmıştır. Bu sınıflandırma tablo 1 de verilmiştir¹⁰.

Bu yazıda atipik hemolitik üremik sendromdan bahsedilecektir.

FİZYOPATOLOJİ

Tüm hemolitik üremik sendromlarda görülen ortak bulgu özellikle böbreklerde ortaya çıkan fakat diğer organlarda da görülebilen endotel hücre lezyonlarıdır. Endotel hücre hasarı atipik hemolitik üremik sendromda alternatif kompleman yolağında kazanılmış veya genetik disregülasyon sonucu ortaya çıkar¹⁰.

Kompleman sistemi; klasik, lektin ve alternatif yoldan regüle olur. Sağlıklı kişilerde, düşük miktarlarda bulunan C3, C3a ve C3b'ye ayrılarak sistemin sürekli aktivasyonunu engeller ve konakçı dokulara saldırıyı önler. C3'ün ayrılmasından sonra, C3b faktör B'ye bağlanır ve faktör D tarafından parçalanmaya yatkın hale gelir. Oluşan C3bBb kompleksi de bir C3 konvertazdır ve daha fazla C3b üretmeye devam eder. Yeni C3b fragmanları C3 konvertaz bağlanıp C5 konvertaz oluşturur. Daha sonra, C5, C5a (inflamatuar parçacık) ve C5b ayrılır. C5b sonunda membran atak kompleksi' ni (MAK) oluşturmak için C6, C7, C8 ve C9 ile bağlanır (Şekil 1) Bu kaskat, Faktör I ve onun kofaktörü faktör H, trombomodulin ve Membran Kofaktör Protein (MCP) gibi çeşitli proteinler tarafından düzenlenir¹¹.

aHÜS sırasında alternatif yolun kontrolden çıkması ve membran atak kompleksi (MAK) oluşumu ve endotel hasarından sorumludur. MAK, endotel hücre ölümüne, intimada ödem ve hücrel çoğalmaya neden olur. Protrombotik faktörlerin artışı, koagülan sistemi aktive eder ve fibrin birikimi görülür. Anafilatoksinler, trombosit aktivasyonu, inflammatuar reaksiyon, trombüs oluşumu , trombositopeni, anemi ve böbrek yetmezliğine yol açar¹².

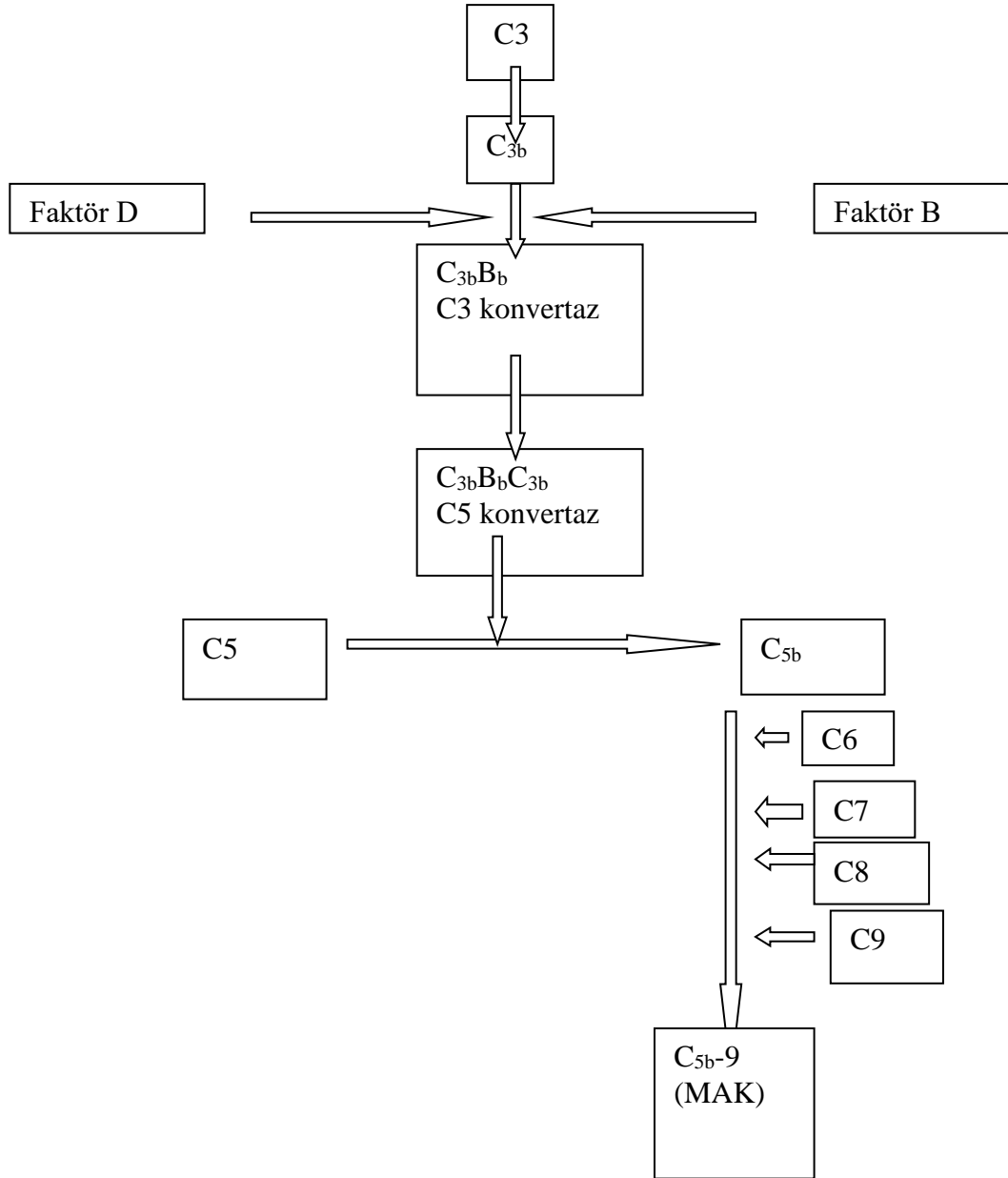
Tablo 1: Hemolitik üremik sendrom sınıflandırması

| Enfeksiyon ilişkili HÜS |
|--|
| • STEC-HÜS |
| • Streptokokus pnomnia ilişkili HÜS |
| • Diğerleri (H1N1, influenza, HIV ilişkili HÜS) |
| Kobalamin-C eksikliği ilişkili HÜS |
| Eşlik eden hastalıklarla oluşan HÜS |
| • Solid organ nakli |
| • Hematopoetik kök hücre nakli |
| • Malign hastalıklar |
| • Oto-immün hastalıklar (Sistemik lupus, skleroderma, Antifosfolipit sendromu) |
| • İlaçlar (Kalsinörin inhibitörleri, sirolimus) |
| • Malign hipertansiyon |
| • Önceden varolan nefropati |
| Atipik hemolitik üremik sendrom |
| • DGKE (Diaçil gliserol kinaz) mutasyonu ilişkili HÜS |
| • Alternatif kompleman yolağında disregülasyon |
| - Anti kompleman H antikoru |
| - CFH, CFI, MCP,C3, CFB,THBD mutasyonu |
| • Tanımlanmış kompleman veya anti-CFH antikoru veya DGKE mutasyonu dışındaki HÜS |

CFH: Kompleman faktör H, CFI: Kompleman faktör I, MCP: Membran kofaktör protein C3: Kompleman 3, CFB: Kompleman faktör B, THBD: Trombomodulin.

GENETİK

Atipik hemolitik üremik sendromlu hastaların %60-70'inde kompleman atağı ve TMA lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olan kompleman genleri veya anti-CFH antikoru ile ilişkili mutasyonlar saptanmaktadır¹³. Tablo 2 de mutasyonlar ve görülme sıklıkları verilmiştir.



Şekil 1. Alternatif kompleman yolu

Kompleman faktör H (CFH), kompleman yolağının en önemli düzenleyicisidir. CFH mutasyonları, aHÜS'te en sık görülen mutasyonlardır. Olguların %25'i sporadik, %40'ı aileseldir. CFH ta yer alan mutasyonların çoğu heterozigot mutasyonlardır⁸⁻¹⁴. En sık görülen mutasyon olmakla birlikte en kötü gidişi olan mutasyon CFH mutasyonlarıdır.

Ölüm ve son dönem böbrek yetmezliği oranı %50-70 oranındadır. Böbrek nakli sonrası tekrarlama oranı %75-90' dır¹⁵.

CFH ile ilişkili plazma proteinlerinin yokluğu veya CFH 'a karşı gelişen antikor varlığında gelişen aHÜS başka bit grubu oluşturur. CFH- ilişkili protein-1 ve 3 te oluşan homozigot

delesyona bağlı gelişen mutant CFH 'ın bağlanması azalma veya yokluk konak hücre yüzey ve membranlarında korunmada azalma ve buna bağlı klinik tablounun ortaya çıkmasına yol açar¹⁶. Olguların yaklaşık yarısında C3 düzeyi düşük tür. Sıklıkla 5-13 yaş arası çocuklarda görülür ve son dönem böbrek yetmezliği riski %30-40'tır. Böbrek nakli sonrası tekrar görülür¹⁶.

Membran-kofaktör protein (MCP=CD46) mutasyonları çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür ve olguların ¼ ünde homozigot mutasyon saptanır. C3b'ye bağlanmada ve kofaktör aktivitesinde azalma ile karakterizedir. MCP mutasyonu olan hastalarda C3 düzeyi normal saptanabilir¹⁴. Son dönem böbrek yetmezliğine gidiş riski ve böbrek nakli sonrası tekrar riski en az olan gruptur¹⁵.

Kompleman faktör B mutasyonları aHÜS hastalarının %4'ünden azında görülür. C3 konvertazın artmış sürekliliği ve aktivasyonuna neden olur. Nakil sonrası tekrar oranı çok yüksektir. Hem asemptomatik taşıyıcılar hem de hastalarda düşük C3 düzeyleri ile birlikte¹⁷.

C3 mutasyonları aHÜS hastalarının %2-8' inde görülür. Çoğunlukla C3'ün MCP ye bağlanmasında sorun ortaya çıkar. Olguların nerdeyse tümünde C3 düzeyi düşüktür (%70-83)¹⁷. Son dönem böbrek yetmezliği olguların %70'inde görülür⁹.

Kompleman faktör I (CFI), C3b ve C4b nin proteolitik yıkımı aracılı inaktivasyonu, C3 ve C5 konvertaz oluşumunu koruyarak komplemanın klasik ve alternatif yollarının baskılanmasına sebep olur, olguların %20-30 unda C3 düzeyi düşüktür¹⁸. Son dönem böbrek yetmezliğine gidiş %50-60'tır ve böbrek nakli sonrası tekrar oranı yüksektir¹⁹.

Trombomodulin (THBD), klasik olarak bir koagülasyon proteini olmakla birlikte kompleman düzenleyici rolü bilinmeye başladığından beri aHÜS patogeneze ve

sınıflamasına dahil edilmiştir. Protein C ve karboksipeptidaz B2'nin, trombin aracılı aktivasyonunu kolaylaştırır. Karboksipeptidaz B2 fibrinolizisi inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda C3a ve C5a 'yı inaktive eder. aHÜS hastalarının %3-5' inde THBD mutasyonu saptanır⁹.

Son zamanlarda, özellikle hayatın ilk yılı içinde ortaya çıkan otozomal resesif geçiş gösteren DGKE mutasyonları tanımlanmıştır. DGKE, lipit kinaz ailesinden bir protein olup endotelde trombositler ve podositlerden eksprese olur. DKGE'nin fonksiyon kaybı sonucu protein kinaz C'nin aktivasyonuna trombosit aktivasyonu ve protrombotik faktörlerin artışına yol açar. aHÜS'ünbu formunda kompleman aktivasyonu indirekt olarak aktive olur vakaların az bir kısmında C3 düzeyi düşüklüğü görülür⁹.

Atipik HÜS hastalarının %3-6 oranında birden fazla mutasyon saptanabilmektedir⁹. CFH, THBD ve DKGE mutasyonları daha erken dönemde bulgu verir ve daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir. En iyi prognoz gösteren MCP mutasyonu olan hastalardır¹⁹.

Tablo2: aHÜS mutasyonları ve görülme sıklıkları

| Gen | Mutasyon sıklığı (%) |
|---------------|----------------------|
| CFH | 20-30 |
| MCP | 5-15 |
| C3 konvertaz | 2-10 |
| CFI | 4-10 |
| CFB | 1-4 |
| THBD | 3-5 |
| Anti-faktör H | 6-10 |

KLİNİK VE TANI

Atipik hemolitik üremik sendromun klinik başlangıcı genellikle anidir, ancak çocukların %20'sinde yavaş progresyonla ortaya çıkar²⁰. Olguların %42'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu veya diyare sonrası klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular tablo 3'de özetlenmiştir. Hemolitik anemi solukluk ve halsizliğe neden olur, trombositopeni genelde ciddi bir kanama ortaya çıkarmaz. Bir çalışmada olguların sadece %14'ünde trombosit sayısının normal olduğu saptanmıştır²¹. Hastalığın başlangıcından itibaren hematüri, proteinüri, hipertansiyon, kreatinin seviyesinde artma ve azalmış glomerüler filtrasyon söz konusudur. Hastaların %20'sinde hematüri ve proteinüri olmasına rağmen böbrek fonksiyonları korunmuştur. Ekstra-renal bulgular, olguların %20'sinde görülmekte olup bu grupta içinde en sık nörolojik tutulum görülmektedir. Akut dönemde mortalite ve morbidite, kronik dönemde kalıcı böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir^{19,20}.

Ükümüzde yapılan ve 2 yaş altında atipik hemolitik üremik sendrom tanısı alıp çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 29'unun 1 yaş altında olduğu (%24'ü 6 ayın altında) ve bunlardan 21'inde nörolojik tutulum olduğu (%40) saptanmıştır. %60 olguda tetikleyici olayın ishal olduğu bildirilmiştir. Ailesel olgu saptanmamakla birlikte, olguların büyük kısmında (% 62) ekstra-renal tutulum görülmüştür²².

Tablo 3: Atipik hemolitik üremik sendromlu çocuklarda klinik bulgular

| |
|---|
| • Kız =erkek |
| • Olguların %40'ı 18 yaş altı |
| • %20 olgu ailesel |
| • %40 olgu 2 yaşın bunların %25'i 6 ayın altında |
| • %70 olguda enfeksiyon veya inflamasyon komplemanı aktive eder |
| • Üst solunum yolu enfeksiyonu ve diyare en sık en sık tetikleyici faktörlerdir |
| • Ani başlayan solukluk, halsizlik, kusma, beslenememe, ödem ve solunum sıkıntısı |
| • Hipertansiyon, oligüri ve böbrek yetmezliği |
| %20 olguda ekstra-renal bulgular |
| -Kalp yetmezliği |
| -Pankreatit |
| -Nöroloji tutulum (Nöbet,irritabilite, diplopi ,kortikal körlük, hemiparezi, hemipleji, stupor veya koma) |
| - Miyokardiyal infarktüs |
| -Pulmoner hemoraji veya ödem |
| - El veya ayak parmaklarında gangren |
| -Abdominal tutulum (karın ağrısı , kusma , kanama) |

Tanıda yardımcı laboratuvar bulguları hemolitik anemi, Coombs testi negatifliği, artmış laktik dehidrogenaz yüksekliği, parçalanmış kırmızı küre hücreleri (şistosit ve miğfer hücreleri), azalmış haptoglobulin, kan üre azotu ve kreatinin yüksekliği, hematüri ve proteinüridir.

Atipik hemolitik üremik sendrom genel olarak klinik bir tanıdır, tanıyı kesin koyacak bir klinik test olmadığı gibi, yapılan testler tanıyı ekarte ettirmemektedir. Ayırıcı tanıda önce shiga-toksin için ayrıntılı mikrobiyolojik tanı ve TTP tanısının dışlanması için ADAMTS13 aktivitesi bakılmalıdır. Düşük C3 düzeyi aHÜS hastalarının yaklaşık %30-40'ında saptanır⁹. Dolayısı ile C3 düzeyinin normal olması tanıyı dışlamaz.

İkinci aşamada kompleman düzeyleri, Anti-CFH antikoru ve genetik inceleme yapılmalıdır. Düşük CFH ve CFI mutasyonu olan hastaların %30'unda saptanır¹⁸. CFH ve CFI düzeylerinin

normal olması mutasyonu pozitif olan hastalarda bile tanıyı dışlamaz. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada TTP ve HÜS ayırıcı tanısında akut fazda C5a ve C5b-9 düzeyine bakılmasını önermektedir. Akut faz ve hatta remisyonunda bile aHÜS hastalarının yaklaşık yarısında C5a ve C5b-9 düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır²³.

Atipik HÜS düşünülen tüm hastalara ELİZA (enzyme-like immunosorbent assay technique) yöntemi ile anti-CFH antikorları bakılmalıdır. Tablo 4'te verilen nedenleri olan tüm hastalara ayrıntılı genetik inceleme yapılmalıdır¹⁶.

Tablo 4: Atipik HÜS hastalarında genetik çalışma

| | |
|----------|---|
| Ne zaman | ➤ İlk aHÜS atağı (STEC , TTP, ikincil nedenleri dışladıktan sonra) |
| | ➤ aHÜS hastasına böbrek nakli öncesi |
| | ➤ Hiç gecikmeden genetik araştırma |
| Neden | -HÜS relapsı |
| | -Aile öyküsü |
| | -Post-transplant HÜS (de-novo) |
| | Genetik tanımlama önemlidir çünkü |
| | ➤ Hastalığın kompleman kökenli olduğunu göstermek için |
| | ➤ Prognoz, relaps riski ve son dönem böbrek yetmezliği riskinin saptanması için |
| | ➤ Aileye genetik danışma verilmesi için |
| | ➤ Böbrek nakline karar vermek için |
| | ➤ Genetik alt yapıya göre kompleman blokajının sağlanabilmesi için yapılacak çalışmalara yol gösterici olarak |

TEDAVİ

Destek Tedavi

Atipik hemolitik üremik sendrom düşünülen hastalarda öncelikli tedavi destek tedavidir. Uygun sıvı, elektrolit desteği, kan basıncı kontrolü, ağır anemi varlığında eritrosit süspansiyonu desteği (hemoglobin <6 gr/dl) ve uygun endikasyonlarda renal replasman desteği sağlanmalıdır⁵.

Plazma Tedavisi

Plazma infüzyonu veya plazma değişimi aHÜS hastalarında, sık kullanılan bir tedavi şeklidir. Klinik gidişe olumlu bir etkisinin olduğu tam olarak kanıtlanmamıştır. Fakat halen ilk tedavi olarak birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra plazma değişimi veya infüzyonu için kateter gereksinimi, kan ürünü ile bulaşabilecek enfeksiyonlar ve kateter ilişkili komplikasyonlar göz ardı edilmemelidir.

270 aHÜS hastasının olduğu uluslar arası bir çalışmada çocuk hastaların %78 epizodunda, erişkin hastaların %53 epizodunda hematolojik remisyon sağlandığı bildirilmiştir. Fakat 3 yıllık izlemde çocuk hastaların %48'inde, erişkin hastaların %67'sinde son dönem böbrek yetmezliği veya ölüm ortaya çıkmıştır¹⁹. Fransa'da yapılan 200 çocuk ve erişkin hastayı içeren bir çalışmada benzer şekilde 1 yıllık takip süresinde çocuk hastaların %29'unda son dönem böbrek yetmezliği veya ölüm görülmüştür⁸. Plazma tedavisi hematolojik remisyon sağlasa da, altta yatan sorun olan kompleman aktivasyonu devam ettiğinden inflamasyon, renal hasarlanma ve endotel hasarı maalesef devam etmekte mortalite ve morbidite sürmektedir²⁰.

Kompleman blokajı: Ekuluzimab

Atipik HÜS tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tek ilaç ekuluzimabtır. Eculizumab bir C5 oluşumunu engelleyen monoklonal anti-C5 antikorudur. C5a ve C5b-9'un proinflamatuvar ve protrombotik etkilerini bloke eder. Başlangıçta kompleman aracılı bir hastalık olan paroksizmal noktürnal hemoglobüri tedavisi için onay almıştır, daha sonra plazma tedavisine yanıtı olmayan aHÜS' lu bir infanтта ekuluzimab kullanılmış ve etkinliği bildirilmiştir²⁴. Hematolojik remisyon sağlama, renal fonksiyonların korunması hatta başlangıçta diyaliz ihtiyacının takipte ortadan kalkması, çok daha iyi hayat kalitesi sunması açısından etkin bir tedavi olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Ekuluzimab tedavisi verilecek olan hastalara Neisseria meningitis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza Tip B aşılı yapılmalı, aşı yapılamayacak küçük infantlarda penisilin ile korunma sağlanmalıdır⁵. Etkinliği mutasyonu olan ve olmayan hastalarda gösterilmiş olup takipte hiçbir hastada meningokok enfeksiyonu bildirilmemiştir²⁵.

Atipik HÜS düşünülen hem çocuk hem de erişkin hastalarda renal fonksiyonların hızla düzelmesi için TTP ve diğer HÜS nedenleri dışlandıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır⁹. Plazma değişimine yanıtı olmayan (genellikle 5 doz), ekstra-renal organ tutulumu olan, renal TMA devam eden, hematolojik remisyon sağlanamayan olgularda ekuluzimab tedavisine geçilmelidir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için 2. dozdan hemen önce kompleman blokajının sağlanıp sağlanmadığını kontrol etmek gereklidir. Bunun için CH50 düzeyi bakılmalıdır. İkinci doz öncesinde yeterli kompleman blokajı sağlanamayan hastalarda tedavi etkin değildir⁹. Bu durumda ilaç dozunun doğru olup olmadığı (ilaç dozu ile ilgili tablo 5), C5 polimorfizmi olup olmadığı kontrol edilmelidir. Ekuluzimab tedavisi ile CH50 düzeyi < %10' un altına inmelidir. CH50 düzeyinin doğru bakılamayacağı hasta grubu CFH homozigot mutasyonu olan hastalardır²⁶. Özellikle ekstra-renal organ tutulumu olan hastalarda plazma değişimi ve/veya plazma infüzyonuna göre üstün olduğu bazı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ülkemizde yapılan 70 hastayı içeren bir çalışmada nörolojik tutulumu olan 46 hastada ekuluzimab tedavisinin plazma değişimi ve/veya plazma infüzyonuna göre renal sağkalım ve hematolojik remisyon açısından daha başarılı olduğu vurgulanmıştır²⁷.

Tablo 5: Ekuluzimab tedavi dozları

| Vücut ağırlığı | Başlangıç tedavisi | İdame tedavi |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
| > 40 kg | 900 mg/haftalık | 5. haftada 1200 mg |
| | 4 doz | 2 haftada bir 1200 mg |
| 30-40 kg | 600mg/haftalık | 3. haftada 900 mg |
| | 2 doz | 2 haftada bir 900 mg |
| 20-30kg | 600mg/haftalık | 3. haftada 600 mg |
| | 2 doz | 2 haftada bir 600 mg |
| 10-20 kg | 600 mg/haftalık | 2.haftada 300 mg |
| | 1 doz | 2 haftada bir 300 mg |
| < 10 kg | 300 mg/haftalık 1 doz | 2. haftada 300 mg |
| | | 3 haftada bir 300 mg |

TEDAVİNİN SONLANDIRILMASI

Ekuluzimab ile tedavi edilen hastalarda TMA'nın düzelmesinden sonra tedaviyi bırakmak veya devam ettirmek en önemli sorundur. Ekuluzimab kesildikten sonra atipik HÜS'ün tekrarlama riskinin % 20-30 olduğu bildirilmiştir. Relaps riski kompleman yolağında mutasyonu olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha yüksektir. Şu ana dek hangi hastada tedavinin kesilmesi gerektiği ile ilgili hiçbir kılavuz mevcut değildir. CH 50 düzeyinin < %10' un altında olduğu hastalarda doz aralığının açılabilmesi veya dozun azaltılabileceği ile ilgili bir çalışma mevcuttur²⁸. TMA komplikasyonlarının yanı sıra ilerleyici organ hasarı belirtileri ve semptomlarının yakın takibi ile hastaların genetik mutasyonları da göz önünde bulundurulurken tedavi kesilebilir.

İmmüsupresif tedavi

Anti-CFH mutasyonu olan hastalarda plazma değişimi, kortikosteroid tedavisi, siklofosamid, rituksimab ve ekuluzimab tedavileri kombine olarak kullanılmaktadır. İlk çalışmalarda immün supresif tedavi almayan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği (%27), kronik böbrek hastalığı (%39), ölüm (%9), relaps(%58) bildirilmiştir¹⁶. Yakın bir zamanda yapılan çalışmalarda immüsupresif tedavi, plazma değişimi ve kortikosteroid kullanımı ile çok daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir⁸.

BÖBREK NAKLİ

Atipik HÜS hastalarında özellikle post-transplant rekürrens en önemli sorundur. Anti-CFH antikoru olan nakil öncesi tüm hastalarda mutlaka bakılmalıdır. Canlı vericisi olan hastalarda genetik değerlendirme vericide mutlaka bakılmalıdır. Post-transplant rekürrens riski yüksek olan hastalara nakil öncesi ekuluzimab başlanmalıdır. Post-transplant

ekuluzimab tedavisine ne kadar süre devam edilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği mevcut değildir⁹.

KARACİĞER-BÖBREK NAKLİ

Karaciğer nakli veya karaciğer-böbrek nakli ciddi aHÜS hastalarında tek küratif tedavidir. Karaciğerde sentezlenen CFH, CFB ve C3 kompleman proteinlerinin mutasyonu ile ilişkili olgularda yapılabilir²⁹.

SONUÇ

Atipik hemolitik üremik sendrom, immün olmayan hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği ile ilişkili, akut dönemde mortalite ve morbiditeye ve uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilen bir hastalıktır. Hemolitik üremik sendromun nadir bir formudur. Atipik hemolitik üremik sendrom tanısı konan hastalarda genetik tarama testleri yapılmalı, ilk aşamada plazmaferez tedavisi acil olarak başlanmalı, ekuluzimab tedavisine gerekli durumlarda geçilmelidir. Genetik mutasyon saptanan ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek-karaciğer nakli ile ekuluzimab tek kalıcı tedavi seçeneğidir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received

KAYNAKLAR

1. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, et al. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome . Intractable & Rare Dis Res. 2014; 3: 34-45.
2. Gasser C, Gautier E, Steck A, et al. Hemolytic-uremic syndrome: Bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. Schweiz Med Wochenschr. 1955; 85: 905-909.
3. Rosove M. Thrombotic microangiopathies. Semin Arth. and Rheum. 2014; 43: 797-805.
4. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring Thromb Res. 2015; 136: 851-4.
5. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. Turk Pediatri Ars. 2015; 50: 73-82.
6. Cataland SR, Wu HM. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. Eur J Intern Med. 2013 Sep;24: 486-91.
7. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. Thromb Res. 2015; 136: 851-4.
8. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 554-62.
9. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2016; 31: 15-39.
10. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uremic syndrome. Lancet. 2017; 390: 681-696.
11. Picard C, Burtey S, Bornet C, et al. . Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. Pathol Biol. 2015; 63: 136-43.
12. Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012: 617-25.

13. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol.* 2013; 33: 508-30.
14. Le Quintrec M, Roumenina L, Noris M, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with mutations in complement regulator genes. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36: 641-52.
15. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006; 108: 1267-79.
16. Durey MA, Blanc C, Garnier A, et al. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: review of literature of the autoimmune form of HUS. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36: 633-40.
17. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol.* 2015; 67: 31-42.
18. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 8: 6:60.
19. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1844-59.
20. Dixon BP, Gruppo RA. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65: 509-525.
21. Sallée M, Ismail K, Fakhouri F, Vacher-Coponat H, et al. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. 2013; 8; 14:3.
22. Çakar N, Ozcakar ZB, Ozaltin F , et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Children Aged <2 Years. *Nephron.* 2018; 139: 211-218.
23. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood.* 2014; 124: 1715-26.
24. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 360: 544-6.
25. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015; 87: 1061-73.
26. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014; 370: 632-9.
27. Fidan K, Göknar N, Gülhan B et al, Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 1395-403.
28. Cugno M, Gualtierotti R, Possenti I, et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 1440-8.
29. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 329-32.